

HIV-1-assoziierte neurokognitive Störung

Aktuelle Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie

Obwohl die HIV-Infektion ihren früheren Schrecken durch die immer bessere Behandelbarkeit verloren hat, bleiben die neurokognitiven Manifestationen ein relevantes Thema. Bei leicht steigenden Neuinfektionsraten und längerem Überleben der Infizierten nimmt die Prävalenz der HIV-Infektion zu, und durch das steigende Lebensalter der Patienten wird die Differenzialdiagnose zu den anderen Demenzformen zunehmend zur Herausforderung.

Einleitung und Nomenklatur

Zwar ist mit Einführung der kombinierten antiretroviralen Therapie („combination antiretroviral therapy“, cART) im Jahre 1996 die HIV-Infektion zu einer behandelbaren Krankheit geworden, jedoch ist das HI-Virus nicht eradizierbar und damit die HIV-Infektion nicht heilbar. Daher bleibt die zerebrale Manifestation der HIV-Infektion mit der Störung von kognitiven, motorischen, Verhaltens- und vegetativen Funktionen [3, 65, 76, 102] ein Alltagsproblem in der HIV-Medizin. Für dieses Krankheitsbild wurden verschiedene Begriffe geprägt wie HIV-Enzephalopathie, AIDS-Demenz-Komplex und HIV-assoziiierter kognitiv-motorischer Komplex. Nach einer internationalen Konsensuskonferenz wird heute der Begriff HIV-assoziierte neurokognitive Störung (HAND, „HIV-associated neurocognitive disorder“) verwendet [1].

Epidemiologie

Mit der Einführung der cART im Jahre 1996 ist die Inzidenz der HIV-assoziierten Erkrankungen in den industrialisierten Ländern so deutlich zurückgegangen, dass die Lebenserwartung HIV-Infizierter heute der von HIV-Negativen immer näher kommt [2]. Zwar ist auch die Inzidenz von HAND rückläufig, dies aber nicht in dem Maße wie die der anderen AIDS-definierenden Erkrankungen [22]. Die Prävalenz neurokognitiver Störungen durch HIV selbst (in Abgrenzung zu opportunistischen Infektionen) steigt mit der Lebenserwartung naturgemäß an und wird derzeit auf 20–50% geschätzt [49, 101]. Während somit die prinzipielle Behandelbarkeit von HAND durch die cART außer Frage steht, sind das Maß und die Dauerhaftigkeit des Effekts der cART begrenzt.

» HAND tritt heute häufiger in früheren Stadien auf und zeigt einen anderen Verlauf

Verschiedene Autoren berichten von Patienten mit supprimierter Viruslast im Plasma, die chronisch progrediente und teils fluktuierende kognitive Störungen entwickelten [1, 6, 111]. Systematische Längsschnittuntersuchungen zum Verlauf kognitiver Störungen bei asymptomatischen HIV-Infizierten ergaben stabile kognitive Leistungen über 5 Jahre [17]; allerdings war die in dieser Studie angewandte Testbatterie für eine valide Aussage zu we-

Mitglieder der DNAA (in alphabetischer Reihenfolge): Prof. Dr. med. Gabriele Arendt, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Düsseldorf; PD Dr. med. Johann Braun, Neurologische Klinik der Charité, Berlin; Univ.-Doz. Dr. Christian Eggers, Neurologische Klinik, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Linz, Österreich; Dr. med. Regina von Einsiedel, Zentrum für Psychosomatische und Psychotherapeutische Medizin, Bad Lippspringe; Prof. Dr. med. Wolfgang Enzensberger, Neurologische Praxis, Frankfurt; Prof. Dr. Dr. Stefan Evers, Klinik für Neurologie, Krankenhaus Lindenbrunn, Copenbrügge; Prof. Dr. med. Hans-Jürgen von Giesen, Neurologische Klinik, Alexianer Krankenhaus Krefeld; Dr. med. Katrin Hahn, Neurologische Klinik der Charité, Berlin; Prof. Dr. med. Ingo Husstedt, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Münster; Prof. Dr. med. Hubertus Köller, Neurologische Klinik, St. Johannes-Hospital Hagen; Dr. med. Michael Küper, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Duisburg-Essen; PD Dr. med. Rolf Malesa, Klinik f. Neurologie und Neurophysiologie, Sophien- und Hufeland-Klinikum Weimar; Prof. Dr. med. Matthias Maschke, Neurologische Abteilung, Brüderkrankenhaus Trier; PD Dr. Eva Neuen-Jacob, Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Düsseldorf; PD Dr. med. Mark Obermann, Universitätsklinik für Neurologie, Essen; Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister, Neurologische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München; Dr. med. Thorsten Rosenkranz, Neurologische Abteilung, Asklepios-Klinik St. Georg, Hamburg; PD Dr. med. Eva Schielke, Praxis für Neurologie Berlin-Mitte; A. Univ. Prof. Dr. Cornelia Speth, Sektion für Virologie am Dept. für Hygiene, Mikrobiologie und Sozialmedizin der Medizinischen Universität Innsbruck, Österreich; PD Dr. med. Bernd Sporer, Neurologische Praxis, München; Dr. med. Elmar Straube, Neurologische Praxis Barsinghausen/Hannover; Bernd Vielhaber, Deutsche AIDS-Hilfe, Edemissen-Eddesse; Dr. Matthias Wienold, Ethno-Medizinisches Zentrum, Hannover.

nig umfassend. Außerdem war die Population schulisch und beruflich überdurchschnittlich gut ausgebildet und verfügte daher über ein hohes Maß an kognitiver Reserve. HIV-Patienten mit einem initial schlechten Immunstatus (niedrige CD4-Zellzahlen), der sich unter cART verbesserte, waren einige Jahre nach cART-Beginn kognitiv noch gering schlechter als HIV-Negative, mit teilweise allerdings weiterer kognitiver Besserung im Verlauf [69]. Während somit schwere Ausprägungen von HAND, wie sie vor der cART-Ära üblich waren, bei antiretroviral behandelten Patienten nun selten sind [84], werden in der klinischen Praxis leichtere kognitive Störungen beobachtet, die zudem in früheren Infektionsstadien auftreten [49, 50, 92].

Eine erhebliche sozialmedizinische Relevanz erhält HAND neben der Beeinträchtigung der Erwerbsarbeitsfähigkeit dadurch, dass sie mit einem verkürzten Überleben assoziiert ist [97]. Bei Patienten mit bekanntem Zeitpunkt der (Primär-)Infektion ist nachgewiesen, dass ein früher Abfall der CD4-Lymphozyten und eine initial hohe Plasmaviruslast eine neurokognitive Störung prädisponieren [61]. In ähnlicher Weise prädisponiert eine klinisch symptomatisch verlaufende Primärinfektion einen schnelleren Beginn und Verlauf neurokognitiver Störungen [115].

Im Jahr 2012 infizierten sich in Deutschland knapp 3400 Menschen neu mit dem Virus, und es lebten ca. 78.000 Menschen mit der Infektion (Robert-Koch-Institut, <http://www.rki.de>, Stand 12.2013). Das mittlere Lebensalter der Infizierten nimmt zu; die höchste Prävalenz besteht nun in der Altersgruppe von 45 bis 50 Jahren. Dies bedingt, dass in der Differenzialdiagnose neurokognitiver Störungen eines HIV-Patienten virusunabhängige, altersassoziierte Erkrankungen wie die Alzheimer-Demenz, vaskuläre und andere Formen der Demenz abgegrenzt werden müssen. Mit höherem Lebensalter eines HIV-Infizierten steigt die Wahrscheinlichkeit, HAND zu entwickeln [13, 64, 108].

Die aktuelle Nomenklatur von HAND [1] beruht auf einer 2007 etablierten Revision der aus 1991 stammenden Klassifikation, die u. a. aufgrund des durch die cART geänderten Verlaufes der Erkan-

Nervenarzt 2014 · 85:1280–1290 DOI 10.1007/s00115-014-4082-y
© The Author(s). This article is published with open access at link.springer.com

C. Eggers · für die Deutsche Neuro-AIDS-Arbeitsgemeinschaft (DNAA) **HIV-1-assoziierte neurokognitive Störung. Aktuelle Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie**

Zusammenfassung

Die moderne antiretrovirale Therapie der HIV-1-Infektion führt zur Wiederherstellung der immunologischen Kompetenz und damit zum verminderten Auftreten opportunistischer Infektionen. Im Gegensatz zu den klassischen Manifestationen der HIV-induzierten Immunsuppression sind Inzidenz und Prävalenz der HIV-assoziierten neurokognitiven Störung (HAND, „HIV-associated neurocognitive disorder“) kaum rückläufig und stellen ein relevantes Problem in der Praxis dar. HAND tritt heute häufiger in früheren Stadien der HIV-Infektion auf und zeigt einen anderen Verlauf als in der Zeit vor Anwendung der kombinierten antiretroviralen Therapie (cART). Im Vordergrund der Erkrankung steht eine „subkortikale“ Demenz mit Defiziten in den Bereichen Aufmerksamkeit, Konzentration und Gedächtnis. Zeichen der Läsion zentral-motorischer Bahnen sind heute seltener bzw. weniger prominent. Vor der Einführung

von cART konnten die klinischen Störungen wenigstens partiell durch Viruslast und virus-assoziierte histopathologische Zeichen erklärt werden. Dieser Zusammenhang gilt heute bei wenigstens partiell erfolgreich antiretroviral behandelten Patienten nicht mehr, sondern es wird eine Vielzahl nicht ausreichend erforschter immunologischer und vermutlich toxischer Prozesse diskutiert.

Die vorliegende Konsensarbeit fasst die wissenschaftliche Entwicklung der ca. letzten 12 Jahre zusammen und macht Vorschläge für das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei HAND.

Schlüsselwörter

HIV-Infektion · AIDS-Demenz-Komplex · HIV-Enzephalopathie · HIV-assoziierte kognitiv-motorischer Komplex · HIV-assoziierte neurokognitive Störung

HIV 1-associated neurocognitive disorder. Current epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management

Summary

By restoring the immunological function the modern antiretroviral treatment of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection has considerably lowered the incidence of opportunistic infections. As opposed to the classical manifestations of HIV-induced immunosuppression the incidence and prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) has not noticeably decreased and HAND continues to be relevant in daily clinical practice. At present, HAND occurs in earlier stages of HIV infection, and the clinical course differs from that before the introduction of combination antiretroviral treatment (cART). The predominant clinical manifestation is a subcortical dementia with deficits in the domains attention, concentration and memory. Signs of central motor pathway lesions have become less frequent and less

prominent. Prior to the advent of cART the cerebral dysfunction could at least partially be explained by the viral load and by virus-associated histopathological findings. In patients with at least partially successfully treated infections, this relationship no longer exists, but a plethora of poorly understood immunological and probably toxic phenomena are under discussion.

This consensus paper summarizes the progress made in the last 12 years in the field of HAND and provides suggestions for the diagnostic and therapeutic management.

Keywords

HIV infections · AIDS dementia complex · HIV encephalopathy · HIV-associated cognitive motor complex · HIV-associated neurocognitive disorder

kung notwendig wurde (■ **Tab. 1**). Wesentliche Neuerungen sind die Einführung der Kategorie eines „asymptomatic neurocognitive impairment“ (ANI; asymptomatisches, HIV-assoziiertes neuropsychologisches Defizit) und der Verzicht auf motorische und psychiatrische Krite-

rien (affektive und Verhaltensstörungen). Letzteres stellt unseres Erachtens allerdings einen unnötigen Verzicht auf Symptome dar, die schon früh als konstituierendes Element von HAND erfasst wurden. Insbesondere motorische Störungen sind unabhängig vom ethnischen und

Abkürzungen

<i>cART</i>	kombinierte (combination) antiretrovirale Therapie
<i>CMV</i>	Zytomegalievirus
<i>HIV</i>	humanes Immundefizienzvirus Typ-1
<i>HSV</i>	Herpes-simplex-Virus
<i>SAE</i>	subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
<i>VZV</i>	Varicella-zoster-Virus

Im Artikel genannte bzw. abgekürzte antiretrovirale Substanzen

Abacavir = ABC = Ziagen®
 ABC/3TC = Kivexa®
 Atazanavir = ATV = Reyataz®
 AZT/3TC/ABC = Trizivir®
 Didanosin = ddI = Videx®
 Darunavir = DRV = Prezista®
 Fosamprenavir = FPV = Telzir®
 Efavirenz = EFV = Sustiva®
 Emtricitabin = FTC = Emtriva®
 Enfuvirtide = T20 = Fuzeon®
 Etravirin = ETV = Intelence
 Indinavir = IDV = Crixivan®
 Lamivudin = 3TC = Epivir®
 Lopinavir/Ritonavir = Kaletra®
 Maraviroc = MVC = Celsentri®
 Nefinavir = NLV = Viracept®
 Nevirapin = NVP = Virammune®
 Raltegravir = RAL = Isentress®
 Stavudin = d4T = Zerit®
 TDF/FTC = Truvada®
 TDF/FTC/EFV = Atripla®
 Tenofovir = TDF = Viread®
 Tipranavir = TPV = Aptivus®
 Zidovudin = AZT = Retrovir®

Bildungshintergrund und zudem einfach und quantitativ untersuchbar [4, 91].

Eine klinisch-pathologische Studie ergab eine gute Übereinstimmung der histopathologischen Diagnose von HAND mit der Klassifizierung nach der o. g. neuen Nomenklatur [12].

Anamnese und klinischer Befund

HAND entwickelt sich subakut bis chronisch. Bei schnellerer Entwicklung innerhalb weniger Wochen müssen konkurrierende Ursachen ausgeschlossen werden. Ist der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung durch Fieber, Müdigkeit, Sedierung oder eine akute Erkrankung in einem reduzierten Allgemein- bzw. Bewusstseinszustand, darf die Diagnose HAND nur nach einer Verlaufsunter-

suchung unter gebesserten Bedingungen gestellt werden.

Typische Klagen der Betroffenen in den früheren Stadien sind sowohl Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen als auch Störungen der Exekutivfunktionen. Bei Krankheitsprogress treten psychomotorische Verlangsamung mit depressiven und anderen affektiven Symptomen (Reizbarkeit, Affektlabilität) sowie milde und oft subklinische motorische Zeichen hinzu. Besonders im Stadium der HIV-assoziierten Demenz ist eine Fremdanamnese indiziert.

Eine Vigilanzstörung ist mit der Diagnose HAND nicht vereinbar. Eindeutige Herd- oder Seitenzeichen bzw. ein Meningismus gehören nicht zum Bild von HAND. Psychotische Symptome alleine begründen die Diagnose der HAND nicht. Die Koinzidenz von HAND und Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis ist auffallend gering [48].

Bei 5–10% der Patienten mit fortgeschrittenem HAND kommt es zu fokalen und generalisierten epileptischen Anfällen [118].

Weiterführende Diagnostik

In der Diagnostik von HAND werden neuropsychologische, radiologische, liquoranalytische und neurophysiologische Methoden eingesetzt. Prinzipiell wird die Diagnose HAND allerdings klinisch gestellt, d. h. Einzelbefunde können die Diagnose nicht begründen.

» Die Diagnose HAND wird klinisch gestellt

Die *neuropsychologische Testung* ist am besten geeignet, die kognitiven Defizite quantitativ zu erfassen, ist aber zeit- und personalaufwendig. Geeignete Tests inkl. der speziell für HAND entwickelten HIV-Demenz-Skala sind in der **Tab. 2** aufgeführt. Für die HIV-Demenz-Skala existieren alters- und bildungsbezogene Normwerte, die die Sensitivität und Spezifität deutlich erhöhen [71]. Eine Alternative ist die ebenfalls gut validierte und bildungsunabhängige „International HIV Dementia Scale (IHDS)“ [93].

Bei den *neurophysiologischen Untersuchungen* sind Motoriktests wie z. B. der „Finger-tapping“-Test [3] in der klinischen Diagnostik und in wissenschaftlichen Untersuchungen anwendbar. Bei HAND ist das Elektroenzephalogramm (EEG) normal oder allenfalls gering allgemeinverändert und ohne relevante Herdbefunde. Ereigniskorrelierte Potenziale haben ihren Platz in wissenschaftlichen Verlaufs- und Therapiestudien [35].

Die wichtigste Aufgabe der *bildgebenden Methoden* ist der Ausschluss anderer Hirnkrankheiten (**Tab. 3**). In der Magnetresonanztomographie (MRT) sollten folgende Sequenzen als Mindestprogramm durchgeführt werden: DWI, T2, TIRM bzw. FLAIR axial und sagittal, T1 mit Gadolinium. HAND geht oft mit Echoanhebungen in T2-gewichteten Sequenzen in der tiefen weißen Substanz und den Basalganglien einher [46]; allerdings sind diese Veränderungen keinesfalls spezifisch. Die sog. U-Fasern werden dabei im Unterschied zur progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) ausgespart. Es findet sich schon früh eine innere und äußere, nichtfokale Atrophie [86]. Raumforderungen und fokale Kontrastmittel(KM)-Anreicherung sind mit der Diagnose HAND nicht vereinbar. Unter den modernen MR-basierten Verfahren konnten mit der MR-Spektroskopie und den Parametern apparanter Diffusionskoeffizient (ADC), Magnetisierungs-Transfer-Ratio (MTR), „diffusion tensor imaging“ (DTI) und der voxelbasierten Morphometrie (VBM) Zusammenhänge zwischen der Störung des Gewebsaufbaus und klinischen Parametern gezeigt werden [16, 47, 54, 87]. Weiterhin kann eine Hyperechogenität der Substantia nigra in der transkraniellen Sonographie beobachtet werden, die als Ausdruck einer dopaminergen Dysfunktion interpretiert wird [79]. Diese Verfahren eignen sich aber nicht für den Routineeinsatz.

Durch das zunehmende Lebensalter der HIV-Infizierten wird die Abgrenzung der HIV-induzierten Leukenzephalopathie von der subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE) immer wichtiger. Eine Studie an antiretroviral behandelten Patienten zeigte eine höhere Korrelation der Leukenzephalopathie mit

Tab. 1 Internationale Nomenklatur der HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen. (Mod. nach [1])

HIV-1-associated asymptomatic neurocognitive impairment (ANI)	In NPsych ^a Abweichung um ≥ 1 SD in ≥ 2 funktionellen Domänen ^b Die Störung ist <i>nicht</i> alltagsrelevant (z. B. kognitive Genauigkeit, geringere Arbeitseffektivität, Haushaltsführung, soziale Aktivitäten)
HIV-1-associated mild neurocognitive disorder (MND)	NPsych wie ANI Mindestens geringe Störung der Alltagsaktivitäten (s. oben), nach Eigen- oder Fremdanamnese
HIV-1-associated dementia (HAD)	NPsych wie ANI aber Abweichung um 2 SD Ausgeprägte Störung der Alltagsaktivitäten (s. oben)

^aAlters- und bildungsnormierte Bewertung; ^bkognitive Domänen sind Sprache, Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Abstraktion/exekutiv, verbales Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, perzeptuell/motorisch. NPsych neuropsychologisch-kognitive Testung, SD Standardabweichung.

Tab. 2 Für das Screening und die Diagnostik der HAND geeignete neuropsychologische Testmethoden. (Mod. nach [1])^a

	Test	Untersuchte Domänen bzw. Funktionen
Einfachere Test (eher für Screening)	HIV-Demenz-Skala [71, 83], International HIV Dementia Scale [93]; MoCA-Test [80]; „NEU-Screen“ [74]	Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit, Interferenz, Visuokonstruktion
Aufwendigere Tests („Gold-standard“)	Pfadfindertest, Steckbrett, Zahlen-Symbol-Test, Reaktionszeiten	Psychomotorische Geschwindigkeit
	Pfadfindertest, Stroop-Farb-Wort-Interferenztest, Zahlen-Symbol-Test	Abstraktion
	Abzeichnen von Rey-Figuren, Mosaiktest	Visuokonstruktive Fähigkeiten
	Zahlennachsprechen, Rey-Auditory-Verbal Learning Test, Zahlen-Symbol-Test	Aufmerksamkeit und Merkfähigkeit

^aFür die Syndromdiagnose wird das Maß der Abweichung von den alters- und bildungsadjustierten Normen herangezogen.

Alter und Blutdruck als mit Parametern der HIV-Infektion [70].

Da die Inzidenz depressiver Störungen bei HIV-Infizierten wesentlich erhöht ist und sich die Symptome von Depression und HAND überschneiden, ist in der Differenzialdiagnose von HAND die *psychiatrische Untersuchung* zur Frage einer kognitiven Störung im Rahmen einer depressiven Störung (sog. Pseudodemenz) eminent wichtig [112].

Die Bedeutung der *Liquoruntersuchungen* liegt in der Abgrenzung zu opportunistischen Infektionen und dem ZNS (Zentralnervensystem) -Lymphom (■ Tab. 3). Unspezifische, mit einer chronischen Entzündung zu vereinbarende Befunde (lymphomonozytäre Pleozytose bis 50 Zellen/ μ l, Erhöhung des Gesamteiweißes, autochthone Immunglobulin-G[IgG]-Synthese, oligoklonale Banden) finden sich schon bei asymptomatischer HIV-Infektion [30]. Eine cART und insbesondere eine solche mit liquorgängigen Substanzen geht allerdings mit einer geringeren Pleozytose einher [62]. Während

vor der cART-Ära die HI-Virus-Last im Liquor eine statistisch signifikante Beziehung zu HAND zeigte [7, 66], wird dieser Zusammenhang nun nicht mehr beobachtet [19, 50, 67, 96]. Es muss beachtet werden, dass auch opportunistische ZNS-Infektionen, die mit einer lymphozytären Pleozytose einhergehen, zu einer erheblichen Erhöhung der Liquorviruslast führen können [72].

Die Bestimmung von Neopterin, p24-Antigen, β 2-Mikroglobulin, dem Antikörperindex für HIV im Liquor oder von Zytokinen wie TNF- α (Tumornekrosefaktor- α) oder MCP-1 („monocyte chemoattractant protein-1“) ist für die Routinediagnostik von HAND nicht sinnvoll.

Eine Arbeit berichtet von einer Erniedrigung des β -Amyloid (A β 42) und einer Erhöhung von Tau-Protein (Tau) und phosphoryliertem Tau im Liquor von Patienten mit HAND [15]. Neuere Untersuchungen ergaben eine Korrelation zwischen HAND und dem Gesamt-Tau, aber nicht mit Phospho-Tau, was darauf hinweist, dass HAND keine Unterform der

Alzheimer-Demenz darstellt [104]. Allerdings ist eine zufällige Koinzidenz noch nicht ausgeschlossen, sodass die Untersuchung dieser Parameter derzeit nicht empfohlen wird.

Differenzialdiagnosen

Da das Durchschnittsalter der HIV-Infizierten steigt, die klassischen opportunistischen Infektionen seltener auftreten und die HIV-Infektion einen Gefäßrisikofaktor darstellt, treten in der Differenzialdiagnostik diejenigen Ätiologien von Demenzen in den Vordergrund, die auch bei HIV-negativen Patienten relevant sind (M. Alzheimer, SAE, Demenz mit Lewy-Körpern, Hydrocephalus aresorptivus etc.). Die wichtigsten Differenzialdiagnosen von HAND und das diagnostische Vorgehen sind in ■ Tab. 3 aufgeführt.

Neuropathologische Befunde und Pathogenese

Das morphologische Korrelat von HAND wird im Wesentlichen durch zwei Befundkonstellationen repräsentiert [10]. Die HIV-Enzephalitis zeigt histologisch disseminierte, oft perivaskulär gelegene Herde aus Mikroglia, Makrophagen und multinukleären Riesenzellen [9]. Sie wird von der HIV-Leukoencephalopathie abgegrenzt, die durch eine mehr diffuse bilateral-symmetrische Schädigung der weißen Substanz mit Verlust von Myelin, reaktiver astrozytärer Gliose, Makrophagen und mehrkernigen Riesenzellen definiert ist [10]. Diagnostisches Kriterium in beiden Manifestationsformen sind mehrkernige Riesenzellen, bei denen es sich um fusionierte Makrophagen handelt. Eine diffuse astrozytäre Gliose kann den anderen morphologischen Veränderungen vorausgehen [68].

Das HI-Virus dringt bei allen Infizierten im Zuge der Primärinfektion wahrscheinlich hämatogen in infizierten Monozyten und Lymphozyten sowie transependymal aus dem Ventrikelliquor ins Hirnparenchym ein [41]. Dies bedingt, dass meist gering entzündliche Liquorveränderungen bei praktisch allen Infizierten schon in den asymptomatischen Stadien gefunden werden [30, 62]. Die schon früh und hauptsächlich betroffenen Hirnregionen

Tab. 3 Differenzialdiagnosen von HAND und diagnostische Maßnahmen

Krankheit	Geeignete diagnostische Maßnahmen (Kommentar)
Primäre und degenerative Demenzen: SAE, Alzheimer, Lewy-Körper-Demenz, frontotemporale Demenz, Normaldruckhydrozephalus, M. Parkinson	– Anamnese (für die jeweilige Erkrankung typische Störungsmuster, Familienanamnese, arterielle Hypertonie mit Endorganschäden) – Detaillierter neurologischer Befund – Neuropsychologisch-kognitives Profil – MRT, PET etc. mit typischen Befunden – Liquordruckmessung und ggf. probatorisches Ablassen von Liquor – Liquor mit „Prozess-Markern“ wie z. B. Aβ42, Tau-Protein
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	– 14-3-3-Protein und Tau-Protein im Liquor, EEG, MRT
Kognitive Störung i. R. einer Depression („Pseudodemenz“)	– Psychiatrische Untersuchung
Intoxikation	– Medikamentenspiegel/Drogenscreening
Progressiv multifokale Leukenzephalopathie (PML)	– MRT mit Läsionen der weißen Substanz (cave: KM-Anreicherung beim Immunrekonstitutionssyndrom) – PCR auf JC-Virus im Liquor
Metabolische Enzephalopathie und schlechter Allgemeinzustand	– Labor (Elektrolyte, Niere, Leber, ggf. Schilddrüse und Kortisol, Blutbild) – Vitamin-B12-Mangel (Methylmalonsäure und Homozystein im Serum) – Hypoxämie? (Blutgasanalyse) – Aktuell stark verminderter Allgemeinzustand? (Bettlägerigkeit bei Kachexie, Fieber)
Neurolues	– Antikörperdiagnostik und Liquoranalyse
Primäres ZNS-Lymphom	– CT/MRT/PET oder SPECT (uni- oder multifokale, meist ventrikelnähe Läsionen; in der DWI verminderte Diffusion)
Toxoplasmose	– CT/MRT (uni- oder multifokale KM-aufnehmende Läsionen; in der DWI vermehrte Diffusion im Abszesskern) – Antikörper in Blut und Liquor (Seronegativität bei Toxoplasmose selten)
CMV-Enzephalitis	– Liquor mit CMV-PCR und pp65-Antigen im EDTA-Blut; CMV-Serologie; MRT (subependymale KM-Anreicherung); Augenarzt
Kryptokokkose	– Liquor mit Druckmessung, Tuschefärbung, Pilzkultur, Krypto-Antigen
VZV-Enzephalitis	– Liquor mit VZV-PCR und Serologie in Blut
Tuberkulöse Meningitis/andere bakterielle Erreger	– Liquor mit Färbung, Kultur und DNA-basierten Nachweismethoden
HCV-Infektion	– Hepatologische Diagnostik
Immunrekonstitutionssyndrom	– Beschrieben für Tuberkulose, PML, Kryptokokkose, Toxoplasmose

CMV Zytomegalievirus, CT Computertomographie, DWI diffusion weighted imaging, EDTA ethylenediaminetetraacetate, EEG Elektroenzephalographie, HCV Hepatitis-C-Virus, JC KM Kontrastmittel, MRT Magnetresonanztomographie, PET Positronenemissionstomographie, PCR polymerase chain reaction, PML progressiv multifokale Leukenzephalopathie, SAE subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, SPECT single photon emission computed tomography, VZV Varicella-zoster-Virus, ZNS Zentralnervensystem.

nen sind die Basalganglien und die frontale weiße Substanz [77]. Das Virus wird nicht bzw. nur inkonstant in den eigentlichen funktionellen Elementen des ZNS (den Neuronen, der Oligo- und Astroglia) gefunden, sondern deutlich überwiegend in den immunkompetenten Zellen wie der perivaskulären und residenten Mikroglia sowie in Lymphozyten [98], in denen das Virus auch repliziert. Dennoch sind eine reduzierte Dichte an Nervenzellen bzw. Synapsen [33] und eine Apo-

ptose [40] als morphologisches Korrelat einer indirekten Nervenzellschädigung beschrieben worden.

Mehrere Untersuchungen fanden eine Korrelation zwischen einerseits der Quantität des Virus bzw. viraler Produkte (z. B. gp120 und gp41) in Liquor und Parenchym und andererseits der Ausprägung der histopathologischen zellulären Veränderungen [8, 21, 81, 106, 116]. Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen dem Maß der histopathologischen Verän-

derungen (hauptsächlich Makrophagenaktivierung) und der klinisch-neurologischen Funktionsstörung gefunden [14, 21, 37]. Die Höhe der Viruslast im Liquor vermag auch, die spätere Entwicklung einer HAND zu prädictieren [29]. Somit besteht also ein sicherer kausaler Zusammenhang zwischen HI-Virus und Krankheit im Sinne des Schemas *Virus/virale Produkte* → *Histopathologie* → *klinisch-neurologische Funktionsstörung*. Allerdings ist dieser Zusammenhang zwar statistisch signifikant, aber insgesamt schwach ausgeprägt. Schon in der Prä-cART-Ära hatten Patienten mit HAND eine nur knapp signifikant erhöhte Liquorviruslast gegenüber Nichtdementen [7, 66], und diese Korrelation wurde in der cART-Ära nicht mehr nachgewiesen [19, 50, 67, 96].

➤ **Es besteht also keine direkte und eindimensionale Beziehung zwischen Virus und neuronaler Funktionsstörung.**

Vielmehr bewirkt die Infektion mit HIV einen komplexen und vielschrittigen immunpathologischen Prozess, der durch multiple virale und Wirtsfaktoren gesteuert wird.

Das HIV ist genetisch hochvariabel und adaptiert daher schnell an unterschiedliche zelluläre und immunologische Umgebungen. Ursprüngliche Hypothesen über geirnspezifische Sequenzen der ZNS-Viren haben sich zwar nicht bestätigt [51]. Allerdings zeigten viele Autoren eine genetische Verschiedenheit von Viren aus dem ZNS im Vergleich zu anderen Organen wie Blut, Knochenmark und Milz, und dies war bei Patienten mit HAND ausgeprägter als bei Infizierten ohne zerebrale Beteiligung [25, 52, 105]. Multiple Studien haben eine mindestens partielle Kompartimentierung der Virusreplikation zwischen ZNS und dem Blut als Hinweis auf Adaptierung an die spezifischen Bedingungen im ZNS-Blut gefunden [24, 88].

An der Steuerung humoraler und zellulärer Mechanismen sind eine Vielzahl von Zyto- und Chemokinen beteiligt, und es scheinen bestimmte Muster mit der Schwere der Hirninfektion zu korrelieren [78, 103]. Auch die Expression des Chemokins CCL-2 (früher MCP-1), das

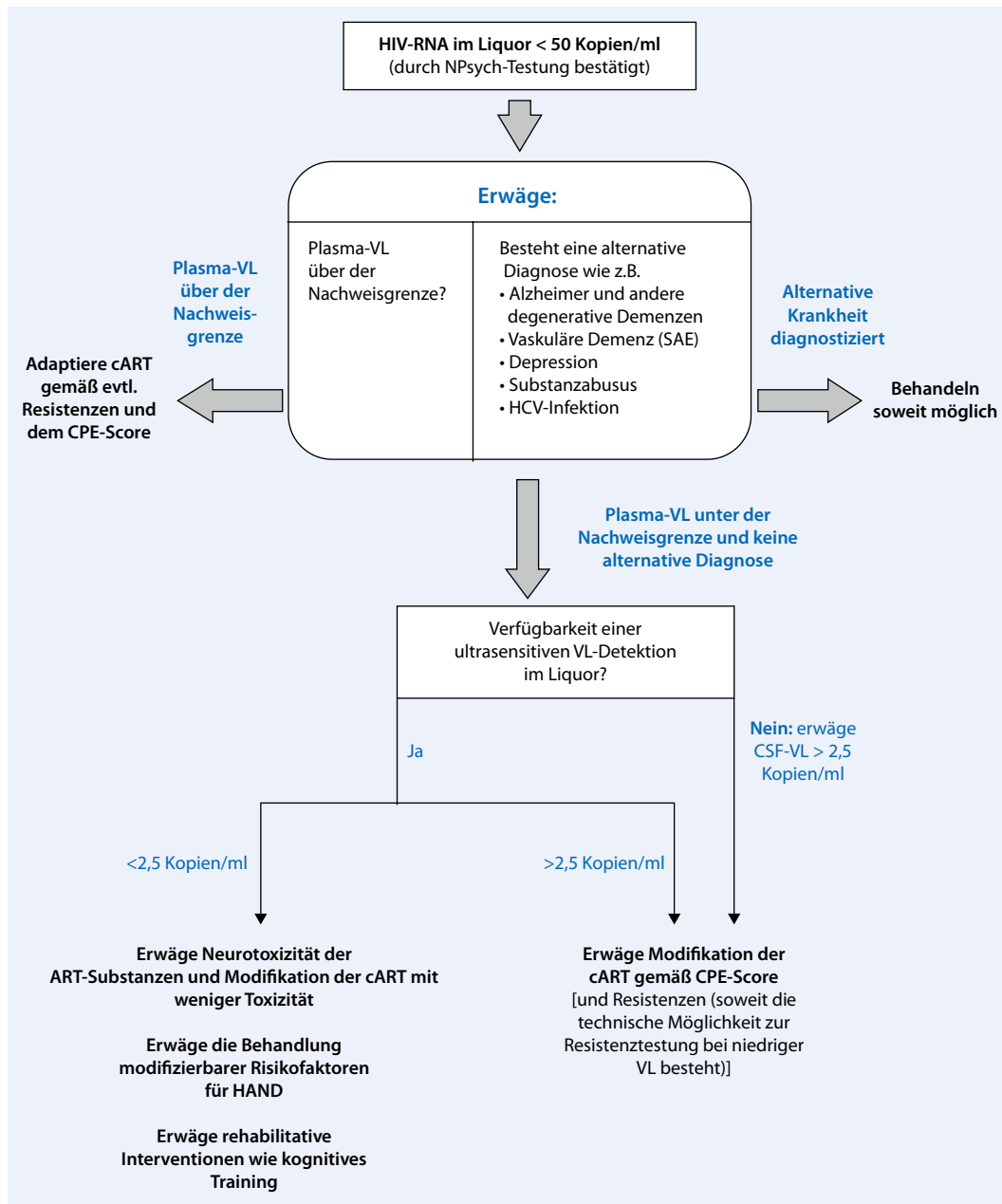


Abb. 1 ◀ Algorithmus zur Frage des Vorgehens bei antiretroviral behandelten Patienten mit Verschlechterung der kognitiven Leistungen trotz einer im Liquor supprimierten Viruslast. (Adaptiert aus [43]). *cART* kombinierte antiretrovirale Therapie, *CPE* central nervous system penetration effectiveness, *CSF* Zerebrospinalflüssigkeit, *HAND* HIV-associated neurocognitive disorder, *NCI* neurokognitive Störung, *NPsych* neuropsychologische Testung, *SAE* subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, *VL* Viruslast

die Einwanderung immunkompetenter Zellen in den Liquor und die Replikation des HIV stimuliert, ist mit kognitiven Leistungen assoziiert [96, 119]. Ein weiteres Argument für die Bedeutung von Wirtsfaktoren ist, dass die Vulnerabilität für HAND vom genetischen Hintergrund des Wirts bestimmt wird. Dies wurde für genetische Polymorphismen mit Einfluss auf die Produktion von CCL-2 [38] und von TNF- α [109] sowie für die $\delta 32$ -Deletion im CCR5-Gen [85] gefunden.

In früheren Untersuchungen waren der Verlauf systemischer virologischer (Viruslast im Plasma) und immunologi-

scher Parameter (CD4-Zellzahl) signifikante Prädiktoren für die Entwicklung von HAND, wobei diese fast ausschließlich in späten Stadien auftrat. In der cART-Ära fanden mehrere longitudinale Studien mit initial nicht dementen HIV-Infizierten überraschenderweise, dass der Verlauf der Parameter Plasmaviruslast und CD4-Zellzahlen nicht mit dem Risiko von HAND korrelierten. Vielmehr erwiesen sich Parameter wie der Bildungsgrad, eine vorbestehende schwere Immunsuppression, AIDS-definierende Erkrankungen, höheres Alter und erhöhte Plasmakonzentrationen für TNF- α und

CCL-2 (MCP-1) als prädiktiv für HAND [5, 89, 96, 107]. Ein wichtiger und einer Intervention zugänglicher Risikofaktor ist auch der Nadir der CD4-Lymphozyten [28]. In einer internationalen Population von durchschnittlich 40-jährigen, antiretroviral behandelten HIV-Patienten waren manifeste kardiovaskuläre Krankheiten und ihre Risikofaktoren (Blutdruck, Cholesterin) mit einer schlechteren neurokognitiven Leistung assoziiert [120].

Die klinische Beobachtung der Entwicklung und Persistenz von HAND trotz systemisch „funktionierender“ Therapie ist eventuell durch die Beobachtung chro-

Tab. 4 Der CNS Penetration Effectiveness Score. (Mod. nach [57])^a

	4	3	2	1
NRTIs	Zidovudine	Abacavir Emtricitabine	Didanosine Lamivudine Stavudine	Tenofovir Zalcitabine
NNRTIs	Nevirapine	Efavirenz Delavirdine	Etravirine	
PIs	Indinavir/r	Darunavir/r Fosamprenavir/r Indinavir Lopinavir/r	Atazanavir Atazanavir/r Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tipranavir/r
Entry-/Fusion-Inhibitoren		Maraviroc		Enfuvirtide
Integrase-Inhibitoren		Raltegravir		

^aDen verschiedenen antiretroviralen Substanzen sind bestimmte Werte zugeordnet (erste Zeile). Die CPE-Werte der von einem gegebenen Patienten eingenommenen Substanzen werden addiert und ergeben so den Gesamt-CPE Score. Ein hoher Gesamt-CPE-Score steht für eine relativ hohe Penetration ins Zentralnervensystem. CPE CNS Penetration Effectiveness Score, **NNRTIs** Nicht-nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren. **NRTIs** Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, **PIs** Protease-Inhibitoren.

nisch erhöhter Parameter der Immunaktivierung im ZNS erklärbar. So fanden sich bei Patienten mit lange supprimierter Viruslast in Plasma und Liquor persistierend erhöhte Werte für Neopterin und Anti-MOG (Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein)-Antikörper im Liquor [23, 36, 55]. Dies legt eine gewisse „Abkopplung“ der Vorgänge im Gehirn von denen im systemischen Kompartiment und ein Persistieren der Virusreplikation im ZNS auf niedrigem Niveau nahe.

Schwere Ausprägungen von HAND kommen heute praktisch nur noch bei nicht oder hochgradig insuffizient antiretroviral Behandelten vor [32, 84].

Es besteht ein vordergründiger Widerspruch zwischen der frühen Infektion des ZNS und der Entwicklung von HAND erst in späten Stadien. Verantwortlich hierfür ist wahrscheinlich, dass die zerebrale und systemische Immunabwehr, die die ZNS-Infektion initial weitgehend kontrolliert, quantitativ und qualitativ zusammenbricht, mit der Folge einer dann weitgehend unkontrollierten Virusreplikation im ZNS [82]. Bezüglich der Qualität der Virus-Wirts-Interaktion ist bekannt, dass das Virus in späteren Infektionsstadien in höherem Maß in Monozyten repliziert. Hierzu passt der Zusammenhang zwischen der Konzentration der HIV-DNA in mononukleären Blutzellen inkl. Monozyten und HAND [53, 99] sowie die Beobachtung, dass bei Kindern eine höhere Zahl zirkulierender Monozyten die Entwicklung von HAND prädi-

ziert [94]. Die pathogenetische Rolle der Immunabwehr wird auch gestützt durch Berichte über das Immunrekonstitutionsyndrom (HIV-IRIS). Es entwickelt sich bei antiretroviral behandelten Patienten mit systemisch gut supprimierter Viruslast u. a. als schwere Leukenzephalopathie [39] mit Nachweis einer Virusreplikation in ZNS. Auffallend sind neben den bisher bekannten zellulären Veränderungen auch zahlreiche perivaskulär und im Parenchym teils in unmittelbarer Nähe zu Neuronen gelegene CD8-positive Lymphozyten [111].

Jüngere Arbeiten zeigten eine vermehrte zerebrale Deposition von β -Amyloid, wie sie beim M. Alzheimer gefunden wurde [42]. Entsprechend fanden sich erniedrigte Werte (wie bei der Alzheimer-Demenz) von A β 42 und erhöhte Werte von Gesamt-Tau und phosphoryliertem Tau im Liquor [15].

Angesichts der steigenden Zahl von Patienten, die mit HIV und dem Hepatitis-C-Virus (HCV) koinfiziert sind, wurde die Frage der Assoziation der zerebralen HCV-Infektion mit neurokognitiven Störungen diskutiert [113].

Einen vollkommen anderen pathogenetischen Aspekt ergab eine Studie, die eine überraschende Besserung kognitiver Leistungen nach Unterbrechung einer länger dauernden cART zeigte [90]. Eine mögliche Erklärung ist eine mitochondriale Toxizität der cART, wie sie auch in der Entstehung der HIV-Polyneuropathie diskutiert wird. Entspre-

chend ergaben MR-spektroskopische Untersuchungen bei Patienten, die mit den Substanzen d4T bzw. ddI behandelt wurden, eine Minderung des zerebralen Signals für das mitochondriale Produkt N-Acetylaspartat (NAA; [95]).

Therapie und Prävention

In der Annahme, dass das *agens movens* der HAND-Pathogenese die Replikation des HIV im ZNS ist, muss das Ziel einer kausalen Therapie die Suppression der Virusreplikation im ZNS sein. Die Erreichbarkeit dieses Ziels wurde virologisch durch den Nachweis der Erniedrigung der Viruslast im Parenchym [56], durch den Abfall der Viruslast im Liquor [26, 27], durch Besserung motorischer und elektrophysiologischer Leistungen [34, 114] und Besserung neurokognitiver Parameter gezeigt [100]. Bis zur messbaren Besserung vergehen dabei 4 bis 8 Monate [20]. Das Maß der klinischen Besserung korreliert mit dem Anstieg der CD4-Lymphozyten [49, 50].

» Therapeutisch sollten möglichst liquorgängige Substanzen eingesetzt werden

Vor dem Hintergrund von heute über 20 zugelassenen antiretroviralen Substanzen ist jedoch weitgehend unklar, welche Substanzen in welcher Kombination am besten geeignet sind. Eine plausiblerweise wichtige Rolle spielt das Ausmaß der Penetration der antiretroviralen Substanzen in den Liquor bzw. das Hirnparenchym. Ein Hinweis auf die Wichtigkeit der ZNS-Penetration der cART ergab sich aus dem Verlauf der Liquorviruslast von Patienten mit reiner Proteaseinhibitorentherapie (die eine geringe ZNS-Penetration haben) im Vergleich zu Patienten, die Kombinationen mit nukleosidischen cART-Substanzen erhielten. Beide Gruppen erreichten eine gute Suppression der Blutviruslast, aber die Gruppe mit reiner Proteaseinhibitorentherapie zeigte deutlich häufiger eine messbare Liquorviruslast [45]. Mehrere Autoren bearbeiteten die Frage des Einflusses der ZNS-Penetration auf die Liquorviruslast mit stark divergierenden Ergebnissen (Übersicht bei [58]). In

eigenen Arbeiten fanden wir keinen Zusammenhang zwischen der Liquorviruslast und ihrem Verlauf unter Therapie und den gemessenen Liquorspiegeln der Substanzen [24].

Vermutlich ist dieser Unterschied bedingt durch große methodische Unterschiede und Unsicherheiten darin, wie man die ZNS-Penetration der Substanzen misst und definiert. Von Letendre et al. [59] wurde auf der Basis der verfügbaren Daten zur ZNS-Gängigkeit der antiretroviralen Substanzen der sog. CNS Penetration Effectiveness Score (CPE-Score) etabliert (■ **Tab. 4**). Die meisten Arbeiten, die den CPE-Score maßen, inkl. einer kleinen randomisierten Studie, ergaben eine bessere Wirkung einer cART mit höherem CPE-Score auf die Suppression der Viruslast im Liquor und auf neurokognitive Leistungen [20, 58, 110, 117]. Eine Arbeit bestätigte zwar die bessere Wirkung auf die Liquorviruslast, nicht aber auf die kognitiven Leistungen [63], und Simioni et al. [101] fanden einen lediglich nichtsignifikanten Einfluss des CPE-Scores auf die Kognition bei Patienten mit langfristig supprimierter Plasmaviruslast.

Somit existiert kein endgültiger Beweis für einen günstigen Zusammenhang zwischen Regimen mit hoher ZNS-Penetration und neurokognitiver Funktion. Dennoch ist die Gabe von liquorgängigen Substanzen besonders bei symptomatischer ZNS-Manifestation sinnvoll.

Ein weiterer Aspekt in der Entscheidung zur antiretroviralen Therapie ist auch die Rolle des ZNS als Virusreservoir und die Beobachtung diskordanter Entwicklungen von Resistenzmutationen des Virus im ZNS und systemischen Kompartiment [11].

Gelegentlich zeigen antiretroviral behandelte Patienten trotz einer im Liquor supprimierten Viruslast eine Verschlechterung ihrer kognitiven Leistungen. In diesem Fall sollten Differenzialdiagnosen zu HAND erwogen werden. Bestätigt sich die Diagnose HAND, sollten eine geringe residuale Virusreplikation im ZNS bzw. Resistenzen von ZNS-Viren gegen antiretrovirale Substanzen gesucht werden und ggf. die cART in Hinblick auf die ZNS-Penetration optimiert werden. Das MIND-EXCHANGE-Programm hat hierzu einen

sinnvollen Algorithmus erstellt (■ **Abb. 1**, [43]).

Der Beginn einer cART wird heute in jedem Stadium der HIV-Infektion empfohlen. Die aktuelle Leitlinie der europäischen AIDS-Gesellschaft berücksichtigt HAND bei der Frage der Präparatewahl (<http://www.european aids clinical society.org>).

Als Ursache kognitiver Störungen müssen grundsätzlich auch toxische Effekte der cART erwogen werden. Neuropsychiatrische Symptome unter der Substanz Efavirenz sind bekannt, sind aber meist passager. Relevanter sind von manchen Autoren erhobene, von anderen infrage gestellte Ergebnisse über neurokognitive Störungen unter stabiler cART, die sich nach Absetzen besserten [44, 73, 90]. Allerdings werden das Absetzen der cART oder auch sog. strukturierte Therapieunterbrechungen (STIs) schon wegen der Effekte auf die systemische HIV-Infektion nicht empfohlen. Bei einem Patienten mit neurokognitiver Störung und Verdacht auf Neurotoxizität der cART sollte allenfalls das Regime modifiziert werden.

Einige nicht primär antiretrovirale Substanzen sind in der Therapie von HAND geprüft worden (Minocyclin, Memantin, Selegilin, Lithium, Valproat, Lexipafant, CPI 1189, Peptid T, Nimodipin und Psychostimulantien). Obwohl sie sich als sicher erwiesen, waren die Substanzen nicht signifikant effektiv [75].

Nichtmedikamentöse Interventionen mit wahrscheinlicher Wirksamkeit sind

die Behandlung von Begleiterkrankungen wie Hepatitis C und depressive Störungen, das Management kardiovaskulärer und metabolischer Risikofaktoren und die Verbesserung der Therapieadhärenz [31].

Alle HIV-Infizierten sollten auf HAND gescreent werden, wobei die erste Untersuchung möglichst früh nach der (diagnostizierten) Infektion und vor Beginn der cART liegen sollte, damit Ausgangsdaten vorliegen. Das Intervall des Screenings sollte je nach Risikokonstellation 6 bis 24 Monate betragen [43]. Als formales Instrument geeignet sind z. B. die HIV-Demenz-Skala [71], der MoCA-Test [80] und die Kombination aus dem Pfadfindertest A und B mit einem verbalen Lerntest [74]. Für die spezifischere neuropsychologische Testung als „Goldstandard“ müssen die Domänen Sprache, Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Abstraktion/Exekutivfunktion, Lernen/Abrufen, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und motorische Fertigkeiten untersucht werden [60]. Zur Unterscheidung von der Alzheimer-Demenz kann die Verschiedenheit des neuropsychologischen Profils herangezogen werden (Störung von Enkodierung und Abruf bei Alzheimer).

Für die Prävention von HAND könnte ein früher Beginn der cART günstig sein [18, 28]; allerdings fehlen hier randomisierte Studien, und der Wert von ZNS-gängigen Substanzen für die Prävention von HAND ist unklar.

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Ausblick

Aufgrund der stabilen Zahl an Neuinfektionen, der guten Behandelbarkeit der HIV-Infektion und der Migration aus Endemiegebieten wird die Prävalenz der HIV-Infektion, und damit auch die von HAND, zunehmen. Das zunehmende Lebensalter der HIV-Infizierten bedingt die immer häufigere Notwendigkeit der Differenzialdiagnose zwischen anderen neurokognitiven Störungen wie der Alzheimer-Demenz und von HAND. Da nicht alle Infizierten an HAND erkranken, ist eine Aufgabe für die Zukunft die Suche nach einfachen zu bestimmenden Faktoren zur Risikostratifizierung; dies umfasst spezifischere Screening- und Diagnoseinstrumente. Angesichts der Unmöglichkeit, das HIV zu eradizieren, bedarf es neben der Fortentwicklung der cART anderer Methoden und Wirkprinzipien zur Prävention und Therapie von HAND.

Fazit für die Praxis

- Die Prävalenz der HIV-Infektion und das Lebensalter der Patienten in Deutschland steigen.
- Die Differenzierung von anderen Demenzformen wird immer wichtiger.
- HAND ist eine subkortikale Demenzform mit zuvorderst psychomotorischer Verlangsamung.
- Die Diagnose HAND wird klinisch gestellt; technische Zusatzuntersuchungen dienen hauptsächlich der Differenzialdiagnostik.
- Therapeutisch sollten möglichst li-quorgängige Substanzen eingesetzt werden.
- HIV-Infizierte sollten regelmäßig auf neurokognitive Störungen gescreent werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. C. Eggers

Neurologie mit Stroke Unit,
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Seilerstätte 2, 4021 Linz
Österreich
Christian.Eggers@bblinz.at

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Eggers: Honorare für Referententätigkeit, Advisory Board und Reisekosten von Viiv, AbbVie, Gilead, Merck-Serono, Biogen-Idee, Novartis, Astellas; G. Arendt: Advisory Boards: AbbVie, Astellas, Biogen, Gilead, MSD; Vortragshonorare: AbbVie, Astellas, Boehringer, BMS, Gilead, Hexal, Viiv; Funding: AbbVie, Astellas, Biogen, BMS, Viiv; S. Evers: Honorare und Forschungsbeihilfen durch folgende Firmen: Allergan, Merz, MSD, Pfizer, UCB; K. Hahn: Drittmittel: ehemals Glaxo (jetzt Viiv); Referententätigkeit/Reisekosten: Astellas, Gilead, Viiv, AbbVie (bzw. Abbott), CSL Behring, Pfizer; I. Husstedt: Advisory Board: Abbott, Astellas, Boehringer, BMS, Beraterhonorare: Astra, Boehringer, BMS, GSK, Gilead, Pfizer, Grünenthal, Mundipharma, MSD, Behring; Forschungsmittel von Gilead für eine „investigator initiated study“; E. Neuen-Jacob: Advisory Board: AbbVie, Janssen-Cilag, Vortragshonorar/Reisekosten: Astellas; M. Obermann: wissenschaftliche Unterstützung und/oder Honorare von Biogen-Idee, Novartis, Sanofi-Aventis, Genzyme, Pfizer, Teva und Heel; Forschungsgelder von Allergan, Heel, Electrocure und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF); J. Braun, R. von Einsiedel, W. Enzensberger, H.-J. von Giesen, H. Köller, M. Küper, R. Malesa, M. Masehke, H.-W. Pfister, T. Rosenkranz, E. Schielke, C. Speth, B. Sporer, E. Straube, B. Vielhaber und M. Wienold geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

Literatur

1. Antinori A, Arendt G, Becker JT et al (2007) Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 69:1789–1799
2. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (2008) Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 372:293–299
3. Arendt G, Heftner H, Elsing C et al (1990) Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. *J Neurol* 237:362–368
4. Arendt G, Heftner H, Hilperath F et al (1994) Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease. *J Neurol Sci* 123:180–185
5. Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A et al (2008) Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol* 63:213–221
6. Brew B (2004) Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS* 18(Suppl 1):S75–S78
7. Brew BJ, Pemberton L, Cunningham P et al (1997) Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlate with AIDS dementia stage. *J Infect Dis* 175:963–966

8. Brew BJ, Rosenblum M, Cronin K et al (1995) AIDS dementia complex and HIV-1 brain infection: clinical-virological correlations. *Ann Neurol* 38:563–570
9. Budka H (1986) Multinucleated giant cells in brain, a hallmark of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Acta Neuropathol* 69:253–258
10. Budka H, Wiley CA, Kleihues P et al (1991) HIV-associated disease of the nervous system: review of nomenclature and proposal for neuropathology-based terminology. *Brain Pathol* 1:143–152
11. Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S et al (2010) Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 50:773–800
12. Cherner M, Cysique L, Heaton RK et al (2007) Neuropathologic confirmation of definitional criteria for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirol* 13:23–28
13. Cherner M, Ellis RJ, Lazzaretto D et al (2004) Effects of HIV-1 infection and aging on neurobehavioral functioning: preliminary findings. *AIDS* 18(Suppl 1):S27–S34
14. Cherner M, Masliah E, Ellis RJ et al (2002) Neurocognitive dysfunction predicts postmortem findings of HIV encephalitis. *Neurology* 59:1563–1567
15. Clifford DB, Fagan AM, Holtzman DM et al (2009) CSF biomarkers of Alzheimer disease in HIV-associated neurologic disease. *Neurology* 73:1982
16. Cloak CC, Chang L, Ernst T (2004) Increased frontal white matter diffusion is associated with glial metabolites and psychomotor slowing in HIV. *J Neuroimmunol* 157:147–152
17. Cole MA, Margolick JB, Cox C et al (2007) Longitudinally preserved psychomotor performance in long-term asymptomatic HIV-infected individuals. *Neurology* 69:2213–2220
18. Crum-Cianflone NF, Moore DJ, Letendre S et al (2013) Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology* 80:371–379
19. Cysique LA, Brew BJ, Halman M et al (2005) Undetectable cerebrospinal fluid HIV RNA and beta-2 microglobulin do not indicate inactive AIDS dementia complex in HAART-treated patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 39:426–429
20. Cysique LA, Vaida F, Letendre S et al (2009) Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology* 73:342–348
21. Desplats P, Dumaop W, Smith D et al (2013) Molecular and pathologic insights from latent HIV-1 infection in the human brain. *Neurology* 80:1415–1423
22. Dore GJ, Correll PK, Li Y et al (1999) Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 13:1249–1253
23. Eden A, Price RW, Spudis S et al (2007) Immune activation of the central nervous system is still present after >4 years of effective highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 196:1779–1783
24. Eggers C, Hertogs K, Stuerenburg HJ et al (2003) Delayed CNS virus suppression during HAART is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor CNS drug penetration. *AIDS* 17:1897–1906
25. Eggers C, Muller O, Thordsen I et al (2013) Genetic shift of env V3 loop viral sequences in patients with HIV-associated neurocognitive disorder during antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 19:523–530

26. Eggers C, Stuerenburg HJ, Schaff T et al (2000) Rapid clearance of human immunodeficiency virus from ventricular cerebrospinal fluid during antiretroviral treatment. *Ann Neurol* 47:816–819
27. Eggers C, Van Lunzen J, Buhk T et al (1999) HIV infection of the central nervous system is characterized by rapid turnover of viral RNA in the cerebrospinal fluid. *J Acquir Immune Defic Syndr* 20:259–264
28. Ellis RJ, Badiee J, Vaida F et al (2011) CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 25:1747–1751
29. Ellis RJ, Moore DJ, Childers ME et al (2002) Progression to neuropsychological impairment in HIV infection predicted by elevated CSF levels of HIV RNA. *Arch Neurol* 59:923–928
30. Elovaaara I, Seppälä I, Poutiainen E et al (1988) Intrathecal humoral immunologic response in neurologically symptomatic and asymptomatic patients with human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 38:1451–1456
31. Ettenhofer ML, Foley J, Castellon SA et al (2010) Reciprocal prediction of medication adherence and neurocognition in HIV/AIDS. *Neurology* 74:1217–1222
32. Everall I, Vaida F, Khanlou N et al (2009) Clinico-neuropathologic correlates of human immunodeficiency virus in the era of antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 15:360–370
33. Everall IP, Heaton RK, Marcotte TD et al (1999) Cortical synaptic density is reduced in mild to moderate HIV neurocognitive disorder. *Brain Pathol* 9:209–217
34. Evers S, Grotemeyer KH, Reichelt D et al (1998) Impact of antiretroviral treatment on AIDS dementia: a longitudinal prospective event-related potential study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 17:143–148
35. Evers S, Rahmann A, Schwaag S et al (2004) Prevention of AIDS dementia by HAART does not depend on cerebrospinal fluid drug penetration. *AIDS Res Hum Retroviruses* 20:483–491
36. Garvey LJ, Pavese N, Politis M et al (2013) Increased microglia activation in neurologically asymptomatic HIV-infected patients receiving effective ART; An 11C-PK11195 PET study. *AIDS* 28:67
37. Glass JD, Fedor H, Wesselingh SL et al (1995) Immunocytochemical quantitation of human immunodeficiency virus in the brain: correlations with dementia. *Ann Neurol* 38:755–762
38. Gonzalez E, Rovin BH, Sen L et al (2002) HIV-1 infection and AIDS dementia are influenced by a mutant MCP-1 allele linked to increased monocyte infiltration of tissues and MCP-1 levels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:13795–13800
39. Gray F, Chretien F, Vallat-Decoulaere AV et al (2003) The changing pattern of HIV neuropathology in the HAART era. *J Neuropathol Exp Neurol* 62:429–440
40. Gray F, Haug H, Chimelli L et al (1991) Prominent cortical atrophy with neuronal loss as correlate of human immunodeficiency virus encephalopathy. *Acta Neuropathol* 82:229–233
41. Gray F, Scaravilli F, Everall I et al (1996) Neuropathology of early HIV-1 infection. *Brain Pathol* 6: 1–15
42. Green DA, Masliah E, Vinters HV et al (2005) Brain deposition of beta-amyloid is a common pathologic feature in HIV positive patients. *AIDS* 19:407–411
43. Group TMEW (2013) Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clin Infect Dis* 56(7):1004–1017
44. Grund B, Wright EJ, Brew BJ et al (2013) Improved neurocognitive test performance in both arms of the SMART study: impact of practice effect. *J Neurovirol* 19:383–392
45. Gutmann C, Cusini A, Günthard HF et al (2010) Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS* 24:2347
46. Hanning U, Hustedt IW, Niederstadt TU et al (2011) Cerebral signal intensity abnormalities on T2-weighted MR images in HIV patients with highly active antiretroviral therapy: relationship with clinical parameters and interval changes. *Acad Radiol* 18:1144–1150
47. Harezlak J, Buchthal S, Taylor M et al (2011) Persistence of HIV-associated cognitive impairment, inflammation, and neuronal injury in era of highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 25:625–633
48. Harris MJ, Jeste DV, Gleghorn A et al (1991) New-onset psychosis in HIV-infected patients. *J Clin Psychiatry* 52:369–376
49. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr et al (2010) HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 75:2087–2096
50. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ et al (2011) HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol* 17:3–16
51. Holman AG, Mefford ME, O'Connor N et al (2010) HIVBrainSeqDB: a database of annotated HIV envelope sequences from brain and other anatomical sites. *AIDS Res Ther* 7:43
52. Hughes ES, Bell JE, Simmonds P (1997) Investigation of the dynamics of the spread of human immunodeficiency virus to brain and other tissues by evolutionary analysis of sequences from the p17gag and env genes. *J Virol* 71:1272–1280
53. Kallianpur KJ, Shikuma C, Kirk GR et al (2013) Peripheral blood HIV DNA is associated with atrophy of cerebellar and subcortical gray matter. *Neurology* 80:1792–1799
54. Küper M, Rabe K, Esser S et al (2011) Structural gray and white matter changes in patients with HIV. *J Neurol* 258:1066–1075
55. Lackner P, Kuenz B, Reindl M et al (2010) Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in HIV-1 associated neurocognitive disorder: a cross-sectional cohort study. *J Neuroinflammation* 7:79
56. Langford D, Marquie-Beck J, De Almeida S et al (2006) Relationship of antiretroviral treatment to postmortem brain tissue viral load in HIV-infected patients. *J Neurovirol* 12:100–107
57. Letendre S, Fitzsimons C, Ellis R et al (2010) Correlates of CSF viral loads in 1,221 volunteers of the CHARTER cohort. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, USA
58. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E et al (2008) Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the CNS. *Arch Neurol* 65:65–70
59. Letendre SL, Ellis RJ, Best B et al (2009) Penetration and effectiveness of antiretroviral therapy in the CNS. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 8:169–183
60. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW (2004) *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, New York
61. Marcotte TD, Deutsch R, McCutchan JA et al (2003) Prediction of incident neurocognitive impairment by plasma HIV RNA and CD4 levels early after HIV seroconversion. *Arch Neurol* 60:1406–1412
62. Marra CM, Maxwell CL, Collier AC et al (2007) Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis* 7:37
63. Marra CM, Zhao Y, Clifford DB et al (2009) Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS* 23:1359–1366
64. Mateen FJ, Mills EJ (2012) Aging and HIV-related cognitive loss. *JAMA* 308:349–350
65. McArthur JC, Hoover DR, Bacellar H et al (1993) Dementia in AIDS-patients: incidence and risk factors. *Neurology* 43:2245–2252
66. McArthur JC, Mc Clernon DR, Cronin MF et al (1997) Relationship between HIV-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. *Ann Neurol* 43:689–698
67. McArthur JC, Mc Dermott MP, Mc Clernon D et al (2004) Attenuated CNS infection in advanced HIV/AIDS with combination antiretroviral therapy. *Arch Neurol* 61:1687–1696
68. McArthur JC, Becker PS, Parisi JE et al (1989) Neuropathological changes in early HIV-1 dementia. *Ann Neurol* 26:681–684
69. McCutchan JA, Wu JW, Robertson K et al (2007) HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. *AIDS* 21:1109–1117
70. McMurray A, Nakamoto B, Shikuma C et al (2007) Small-vessel vascular disease in HIV infection: the Hawaii aging with HIV cohort study. *Cerebrovasc Dis* 24:236–241
71. Morgan EE, Woods SP, Scott JC et al (2008) Predictive validity of demographically adjusted normative standards for the HIV dementia scale. *J Clin Exp Neuropsychol* 30:83–90
72. Morris L, Silber E, Sonnenberg P et al (1998) High HIV-1 RNA load in the cerebrospinal fluid from patients with lymphocytic meningitis. *J Infect Dis* 177:473–476
73. Munoz-Moreno JA, Fumaz CR, Prats A et al (2010) Interruptions of antiretroviral therapy in HIV-infection: are they detrimental to neurocognitive functioning? *J Neurovirol* 16:208–218
74. Munoz-Moreno JA, Prats A, Perez-Alvarez N et al (2013) A brief and feasible paper-based method to screen for neurocognitive impairment in HIV-infected patients: the NEU screen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 63:585–592
75. Nakasujja N, Miyahara S, Evans S et al (2013) Randomized trial of minocycline in the treatment of HIV-associated cognitive impairment. *Neurology* 80:196–202
76. Navia BA, Jordan BD, Price RW (1986) The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 19:517–524
77. Neuen-Jacob E (2009) Neurotransmitter effects in Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Simian Immuno-Deficiency Virus (SIV) infection. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 8:153–163
78. Nolting T, Lindecker A, Koutsilieris E et al (2009) Measurement of soluble inflammatory mediators in CSF of HIV-positive patients at distinct stages of infection by solid-phase protein array. *J Neurovirol* 15:390–400
79. Obermann M, Küper M, Kastrup O et al (2009) Substantia nigra hyperchogenicity and CSF dopamine depletion in HIV. *J Neurol* 256:948–953
80. Overton ET, Azad TD, Parker N et al (2013) The Alzheimer's disease-8 and Montreal Cognitive Assessment as screening tools for neurocognitive impairment in HIV-infected persons. *J Neurovirol* 19:109–116

81. Pang S, Koyanagi Y, Miles S et al (1990) High levels of unintegrated HIV-1 DNA in brain tissue of AIDS dementia patients. *Nature* 343:85–89
82. Persidsky Y, Poluektova L (2006) Immune privilege and HIV-1 persistence in the CNS. *Immunol Rev* 213:180–194
83. Power C, Selnes OA, Grim JA et al (1995) HIV-dementia scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr* 8:273–278
84. Price RW, Spudis S (2008) Antiretroviral therapy and central nervous system HIV type 1 infection. *J Infect Dis* 197(Suppl 3):S294–S306
85. Quasney MW, Zhang Q, Sargent S et al (2001) Increased frequency of the tumor necrosis factor- α -308 A allele in adults with human immunodeficiency virus dementia. *Ann Neurol* 50:157–162
86. Ragin AB, Du H, Ochs R et al (2012) Structural brain alterations can be detected early in HIV infection. *Neurology* 79:2328–2334
87. Ragin AB, Wu Y, Storey P et al (2005) Diffusion tensor imaging of subcortical brain injury in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Neurovirol* 11:292–298
88. Ritola K, Robertson K, Fiscus SA et al (2005) Increased HIV-1 env compartmentalization in the presence of HIV-1-associated dementia. *J Virol* 79:10830–10834
89. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD et al (2007) The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* 21:1915–1921
90. Robertson KR, Su Z, Margolis DM et al (2010) Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. *Neurology* 74:1260
91. Robinson-Papp J, Byrd D, Mindt MR et al (2008) Motor function and human immunodeficiency virus-associated cognitive impairment in a highly active antiretroviral therapy-era cohort. *Arch Neurol* 65:1096–1101
92. Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R et al (2001) HIV-associated neurologic disease incidence changes: multicenter AIDS Cohort Study, 1990–1998. *Neurology* 56:257–260
93. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N et al (2005) The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 19:1367–1374
94. Sanchez-Ramon S, Bellon JM, Resino S et al (2003) Low blood CD8+ T-lymphocytes and high circulating monocytes are predictors of HIV-1-associated progressive encephalopathy in children. *Pediatrics* 111:E168–E175
95. Schweinsburg BC, Taylor MJ, Alhassoon OM et al (2005) Brain mitochondrial injury in human immunodeficiency virus-seropositive (HIV+) individuals taking nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Neurovirol* 11:356–364
96. Seigney JJ, Albert SM, Mcdermott MP et al (2004) Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia. *Neurology* 63:2084–2090
97. Seigney JJ, Albert SM, Mcdermott MP et al (2007) An evaluation of neurocognitive status and markers of immune activation as predictors of time to death in advanced HIV infection. *Arch Neurol* 64:97–102
98. Shaw GM, Harper ME, Hahn BH et al (1985) HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science* 227:177–182
99. Shiramizu B, Gartner S, Williams A et al (2005) Circulating proviral HIV DNA and HIV-associated dementia. *AIDS* 19:45–52
100. Sidtis JJ, Gatsonis C, Price RW et al (1993) Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 33:343–349
101. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM et al (2010) Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 24:1243–1250
102. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S et al (1983) Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 14:403–418
103. Sporer B, Kastenbauer S, Koedel U et al (2003) Increased intrathecal release of soluble fractalkine in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 19:111–116
104. Steinbrink F, Evers S, Buerke B et al (2013) Cognitive impairment in HIV infection is associated with MRI and CSF pattern of neurodegeneration. *Eur J Neurol* 20:420–428
105. Stingle K, Haas J, Zimmermann T et al (2001) Independent HIV replication in paired CSF and blood viral isolates during antiretroviral therapy. *Neurology* 56:355–361
106. Teo I, Veyard C, Barnes H et al (1997) Circular forms of unintegrated HIV-1 DNA and high levels of viral protein expression: association with dementia and multinucleated giant cells in the brains of patients with AIDS. *J Virol* 71:2928–2933
107. Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R et al (2007) Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 45:174–182
108. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B et al (2004) Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology* 63:822–827
109. Van Rij RP, Portegies P, Hallaby T et al (1999) Reduced prevalence of the CCR5 delta32 heterozygous genotype in HIV-infected individuals with AIDS dementia complex. *J Infect Dis* 180:854–857
110. Vassallo M, Durant J, Biscay V et al (2014) Can high central nervous system penetrating antiretroviral regimens protect against the onset of HIV-associated neurocognitive disorders? *AIDS* 28:493–501
111. Venkataramana A, Pardo CA, McArthur JC et al (2006) Immune reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients. *Neurology* 67:383–388
112. Von Einsiedel RW, Berger T, Weisbrod M et al (2001) HIV patients with psychiatric illnesses. Treatment strategies and drug interactions. *Nervenarzt* 72:204–215
113. Von Giesen HJ, Heintges T, Abbasi-Boroudjeni N et al (2004) Psychomotor slowing in hepatitis C and HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 35:131–137
114. Von Giesen HJ, Koller H, Theisen A et al (2002) Therapeutic effects of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors on the central nervous system in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 29:363–367
115. Wallace MR, Nelson JA, McCutchan JA et al (2001) Symptomatic HIV seroconverting illness is associated with more rapid neurological impairment. *Sex Transm Infect* 77:199–201
116. Wiley CA, Achim CL, Christopherson C et al (1999) HIV mediates a productive infection of the brain. *AIDS* 13:2055–2059
117. Winston A, Duncombe C, Li PC et al (2010) Does choice of combination antiretroviral therapy (cART) alter changes in cerebral function testing after 48 weeks in treatment-naïve, HIV-1-infected individuals commencing cART? A randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 50:920–929
118. Wong MC, Suite NDA, Labar DR (1990) Seizures in human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 47:640–642
119. Woods SP, Morgan EE, Marquie-Beck J et al (2006) Markers of macrophage activation and axonal injury are associated with prospective memory in HIV-1 disease. *Cogn Behav Neurol* 19:217–221
120. Wright EJ, Grund B, Robertson K et al (2010) Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology* 75:864–873